

中图分类号: R932; R284.1; R286.0 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)03-0073-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.03.013



# 利尿消炎合剂提取工艺优选

张 飞, 高 珊, 李卓亚, 刘锐锋, 赵伟国<sup>△</sup>

(广东省中山市人民医院, 广东 中山 528403)

**摘要:**目的 优化利尿消炎合剂的提取工艺。方法 以浸泡时间、加水量、煎煮时间、煎煮次数为考察因素,以盐酸小檗碱转移率和出膏率为综合评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选利尿消炎合剂的提取工艺,并进行验证。结果 最佳提取工艺为加10倍量水,浸泡1.0 h,煎煮3次,每次1.5 h。按此工艺制备的3批样品中,平均盐酸小檗碱转移率为15.99%,平均出膏率为17.73%。结论 优选工艺稳定、合理、可行,可用于利尿消炎合剂的制备。

**关键词:**利尿消炎合剂; $L_9(3^4)$ 正交试验法;盐酸小檗碱;转移率;出膏率;提取工艺

## Optimization of Extraction Process of Liniaoxiaoyan Mixture

ZHANG Fei, GAO Shan, LI Zhuoya, LIU Ruifeng, ZHAO Weiguo<sup>△</sup>

(Zhongshan People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

**Abstract: Objective** To optimize the extraction process of Liniaoxiaoyan Mixture. **Methods** With the soaking time, water addition, decoction time, and decoction times as the evaluation factors, and with the transfer rate and extract yield of berberine hydrochloride as the comprehensive evaluation index, the  $L_9(3^4)$  orthogonal test was used to optimize the extraction process of Liniaoxiaoyan Mixture, and the validation test was conducted. **Results** The optimal extraction process was as follows: adding 10 times the amount of water, soaking 1.0 h, and decocting three times, with 1.5 h for each time. The average transfer rate of berberine hydrochloride in the three batches of samples prepared by this process was 15.99%, and the average paste yield was 17.73%. **Conclusion** The optimal process is stable, reasonable, and feasible, which can be used for the preparation of Liniaoxiaoyan Mixture.

**Key words:** Liniaoxiaoyan Mixture;  $L_9(3^4)$  orthogonal test; berberine hydrochloride; transfer rate; extract yield; extraction process

利尿消炎方为广东省中山市人民医院的临床经验方,由黄柏、广金钱草、车前草等中药制成,具有利尿通淋、清热化石功效,临床常用于治疗泌尿系感染、泌尿系结石、肾绞痛等<sup>[1]</sup>。利尿消炎方以合剂形式应用多年,临床疗效确切。提取工艺是中药合剂生产的重要环节,对药品的安全性和有效性均有重要影响,故对其进行优化和深入研究非常必要。根据临床用药经验和处方药材有效成分的性质,利尿消炎合剂的工艺优选采用水煎煮的工艺路线,以保留汤剂的药效物质基础。水提取工艺的优化以黄柏中小檗碱的转移率、出膏率为综合评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法<sup>[2-4]</sup>优选利尿消炎合剂的水提取工艺,以提高制剂的质量,为后续研究和工业化生产提供参考。现报道如下。

### 1 仪器与试药

#### 1.1 仪器

DZTW型调温电热套(北京市永光明医疗仪器有限公司);AUW2200型电子分析天平(日本Shimadzu公司,精度为0.1 mg/0.01 mg);AS20500A型超声波清洗机(天津市奥特赛斯仪器有限公司,功率为500 W,频率为40/60 kHz);Agilent 1200型高效液相色谱仪(美国

Agilent公司)。

#### 1.2 试药

白花蛇舌草饮片(批号为2308178),萹蓄饮片(批号为2307084),车前草饮片(批号为2306132),广金钱草饮片(批号为2308182),黄柏饮片(批号为2305101),龙胆饮片(批号为2309003),马鞭草饮片(批号为2306177),瞿麦饮片(批号为2306153),紫花地丁饮片(批号为2307083),均购自中山市辰星医药有限公司;黄芩饮片(广州康圣药业有限公司,批号为230501);盐酸小檗碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号为110713-202015,含量为85.9%);乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

#### 2.1 盐酸小檗碱转移率测定

##### 2.1.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Eclipse XDB-C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.02%磷酸二氢钾溶液(每100 mL含0.1 g十二烷基硫酸钠)-乙腈(40:60, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:265 nm;柱温:室温;进样量:5 μL。理论板数按盐酸小檗碱计应不低于4 000。

第一作者:张飞,女,硕士,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)zhangfei7605@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:赵伟国,男,博士,主任药师,研究方向为中药制剂研发,(电子信箱)zwbaby@163.com。

### 2.1.2 溶液制备

供试品溶液:按处方量称取全方药材 64 g, 分别加 12 倍、10 倍量水, 煎煮 1.5 h, 滤过, 合并滤液, 得提取液 1 200 mL; 取 120 mL (相当于 0.5 g 黄柏生药) 提取液, 浓缩, 得浓缩液 10 mL; 精密量取 2 mL, 置 25 mL 容量瓶中, 加甲醇定容, 摇匀, 超声处理 (功率为 250 W, 频率为 40 kHz) 10 min, 滤过, 用移液管精密量取续滤液 5 mL, 置 10 mL 容量瓶中, 加甲醇定容, 即得。

阴性对照品溶液:按处方比例称取除黄柏外的其他药材, 按供试品溶液制备方法制备, 即得。

对照品溶液:取盐酸小檗碱对照品 12.88 mg, 精密称定, 置 50 mL 容量瓶中, 加甲醇定容, 摇匀, 即得对照品贮备液; 精密量取 3 mL, 置 50 mL 容量瓶中, 加甲醇定容, 摇匀, 即得每 1 mL 约含小檗碱 0.013 3 mg 的溶液。

### 2.1.3 方法学考察

专属性试验:分别精密吸取 2.1.2 项下供试品溶液、对照品溶液、阴性对照品溶液各 5  $\mu$ L, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果供试品溶液色谱中, 在与对照品溶液色谱相同保留时间处有相应色谱峰出现, 且阴性对照无干扰。详见图 1。

线性关系考察:精密吸取 2.1.2 项下对照品贮备液 1, 2, 3, 4, 5, 6 mL, 置 10 mL 容量瓶中, 加甲醇定容, 0.45  $\mu$ m 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 以盐酸小檗碱对照品溶液进样质量浓度 (mg/mL) 为横坐标、峰面积 (Y) 为纵坐标进行线性回归, 得盐酸小檗碱的回归方程为  $Y = 18\,646X - 61.883$  ( $r = 0.999\,7$ ,  $n = 6$ )。结果表明, 盐酸小檗碱的质量浓度在 0.022 1 ~ 0.132 7 mg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:精密吸取 2.1.2 项下对照品溶液适量, 按 2.1.1 项下色谱条件重复进样测定 6 次, 记录小檗碱的峰面积。结果的 RSD 为 0.29% ( $n = 6$ ), 表明仪器精密度良好。

稳定性试验:按处方量称取全方药材, 按 2.1.2 项

下方法制备供试品溶液, 分别于室温放置 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 时按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录小檗碱的峰面积。结果的 RSD 为 1.77% ( $n = 6$ ), 表明供试品溶液室温放置 24 h 内稳定性良好。

重复性试验:按处方量称取全方药材, 按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液, 平行 6 份, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录小檗碱的峰面积, 并计算含量。结果含量为 0.281 5 mg/mL, RSD 为 1.36% ( $n = 6$ ), 表明方法重复性良好。

加样回收试验:精密量取已知小檗碱含量的样品 2 mL, 平行 9 份, 分别加入低 (80%)、中 (100%)、高 (120%) 质量浓度的盐酸小檗碱对照品, 按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算回收率。结果见表 1, 表明方法准确度良好。

表 1 加样回收试验结果 ( $n = 9$ )

Tab. 1 Results of the recovery test ( $n = 9$ )

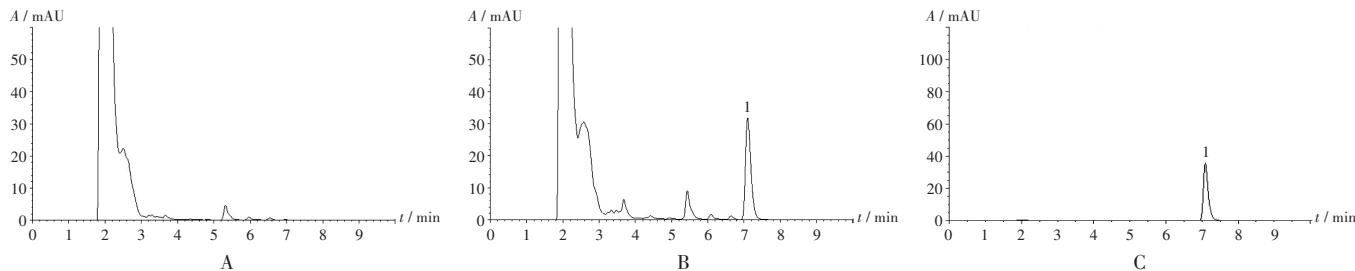
取样量 (mL)	样品含量 (mg)	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	$\bar{X}$ (%)	RSD (%)
2.0	0.563 1	0.442 4	0.985 2	95.41		
2.0	0.563 1	0.442 4	0.999 4	98.62		
2.0	0.563 1	0.442 4	0.989 3	96.34		
2.0	0.563 1	0.553 0	1.101 5	97.36		
2.0	0.563 1	0.553 0	1.094 4	96.08	96.56	1.19
2.0	0.563 1	0.553 0	1.103 2	97.67		
2.0	0.563 1	0.663 6	1.194 4	95.13		
2.0	0.563 1	0.663 6	1.197 9	95.66		
2.0	0.563 1	0.663 6	1.205 0	96.73		

### 2.1.4 转移率测定

按处方量称取全方药材, 按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 按外标法计算含量, 并计算转移率。转移率 (%) = 提取液中小檗碱的含量 / 药材中小檗碱的含量  $\times 100\%$ 。

### 2.2 出膏率测定

精密量取 2.1.2 项下提取液 20 mL, 置 105  $^{\circ}$ C 干燥



1. 小檗碱

A. 阴性对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 对照品溶液

图 1 高效液相色谱图

1. Berberine hydrochloride

A. Negative reference solution B. Test solution C. Reference solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

至恒定质量的蒸发皿中,水浴蒸干,105℃干燥至恒定质量,称定质量,计算出膏率。出膏率(%) = (浸膏质量 / 20) × 药液体积 / 生药质量 × 100%。

### 2.3 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选提取工艺

试验设计与结果:在预试验基础上,以浸泡时间(因素A)、加水量(因素B)、煎煮时间(因素C)、煎煮次数(因素D)为考察因素,每个因素选取3个水平,以小檗碱的转移率和出膏率为综合评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选利尿消炎合剂的提取工艺。因素与水平见表2,正交试验设计与结果见表3。采用加权平分法,以9次试验中出膏率或小檗碱转移率的最大值为100,根据出膏率和小檗碱转移率的权重比(4:6)计算综合评分。综合评分 = (小檗碱转移率 / 最大小檗碱转移率) × 100 × 0.6 + (出膏率 / 最大出膏率) × 100 × 0.4。

表2 因素与水平

Tab. 2 Factors and levels of the  $L_9(3^4)$  orthogonal test

水平	因素A(h)	因素B(倍)	因素C(h)	因素D(次)
1	0	8	1.0	1
2	0.5	10	1.5	2
3	1.0	12	2.0	3

表3  $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

Tab. 3 Design and results of the  $L_9(3^4)$  orthogonal test

序号	因素A	因素B	因素C	因素D	小檗碱转移率(%)	出膏率(%)	综合评分
1	1	1	1	1	9.38	10.14	52.62
2	1	2	2	2	14.11	17.61	83.60
3	1	3	3	3	16.50	21.23	98.96
4	2	1	2	3	14.88	19.45	89.82
5	2	2	3	1	12.10	12.79	67.34
6	2	3	1	2	13.61	17.94	82.44
7	3	1	3	2	13.44	17.27	80.57
8	3	2	1	3	16.79	20.22	98.10
9	3	3	2	1	14.07	15.55	79.58
$K_1$	78.393	74.337	77.720	66.513			
$K_2$	79.867	83.013	84.333	82.203			
$K_3$	86.083	86.993	82.290	95.627			
R	7.690	12.656	6.613	29.114			

方差分析:采用正交试验设计助手II(V3.1专业版)进行方差分析,结果见表4。可见,因素A、因素B、因素C、因素D对综合评分均无显著影响( $P > 0.05$ )。由极差分析可见,因素D对综合评分影响最大,由大至小依次为煎煮次数(因素D) > 加水量(因素B) > 浸泡时间(因素A) > 煎煮时间(因素C),理论优选工艺参数为 $A_3B_3C_2D_3$ 。综合考虑生产成本和提取效果,确定最优提取工艺参数为 $A_3B_2C_2D_3$ ,即加10倍量水,浸泡1.0h,煎煮3次,每次1.5h。

验证试验:按优选工艺参数平行制备3批样品,按

表4 方差分析结果

Tab. 4 Results of the ANOVA

方差来源	离差平方和	自由度	F值	P
A	99.954	2	0.236	> 0.05
B	251.316	2	0.593	> 0.05
C	68.796	2	0.162	> 0.05
D	1273.948	2	3.008	> 0.05

注: $F_{0.05}(2,2) = 4.46$ 。

Note: $F_{0.05}(2,2) = 4.46$ 。

处方量称取全方药材,加10倍量水,浸泡1.0h,煎煮3次,每次1.5h,按2.1.4项下方法计算小檗碱的转移率,按2.2项下方法计算出膏率。并按理论优选工艺参数平行制备2批样品,与优选工艺参数的试验结果进行比较。结果优选提取工艺条件下,小檗碱转移率和出膏率的平均值分别为理论优选工艺条件下的88.05%和81.33%。详见表5。

表5 验证试验结果(%)

Tab. 5 Results of the validation test (%)

项目	$A_3B_3C_2D_3$			$A_3B_2C_2D_3$			
	1	2	$\bar{X}$	1	2	3	$\bar{X}$
小檗碱转移率	18.15	18.18	18.16	15.91	16.10	15.95	15.99
出膏率	21.54	22.05	21.80	18.01	17.56	17.61	17.73

## 3 讨论

### 3.1 指标权重确立

据报道,黄柏具有抗菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤等作用<sup>[5-11]</sup>。小檗碱为黄柏药材中含量最高的生物碱,可达1.4%~5.8%<sup>[12]</sup>。采用加权评分法进行提取工艺优选时,权重系数的赋予至关重要,是综合评分是否科学、合理的直接体现。黄柏为方中君药,小檗碱为黄柏的主要活性成分。根据中药方剂中君臣佐使的配伍规律及中药主要药理学活性的强弱,赋予小檗碱转移率权重0.6;本方作为复方制剂,其药效基础为多成分共同作用,出膏率为中药制剂提取工艺中常用的指标<sup>[13-14]</sup>,也是中药发挥疗效的物质基础,赋予权重0.4。

### 3.2 小檗碱转移率偏低原因分析

本研究中考察了浸泡时间、加水量、煎煮时间和煎煮次数对小檗碱转移率的影响,结果小檗碱的转移率偏低(9.38%~16.79%)。分析原因,利尿消炎方中有10种中药材,成分较复杂,小檗碱与其他药材中的单宁样物质在煎煮过程中发生沉淀,在浓缩液中观察到的大量沉淀推测可能与此有关。此外,浓缩过程也会使小檗碱受热分解,与文献<sup>[15]</sup>的报道基本符合。

### 3.3 最优提取工艺确定

提取工艺优化后的验证试验结果表明,本研究中国优选工艺稳定、合理、可行,可用于利尿消炎合剂的制